

氏 名	栗田 真佐子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲 第 5 8 4 9 号
学位授与の日付	平成30年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Norepinephrine-induced downregulation of <i>GLT-1</i> mRNA in rat astrocytes (ラットアストロサイトにおけるノルエピネフリン誘発性 <i>GLT-1</i> mRNA 発現低下について)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 西堀正洋 准教授 平木隆夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

グルタミン酸トランスポーター1(GLT-1)の発現低下は慢性痛モデルで報告されており、慢性痛の発症に関与していることが示唆されている。しかし、GLT-1が減少するメカニズムはまだ不明である。我々はノルエピネフリンがGLT-1の制御に関与しているのではないかと仮説を立て、培養アストロサイトを用いてノルエピネフリンによるGLT-1の発現変化を調べることを本研究の目的とした。

まず、Spared nerve injury(SNI)モデルラットの脊髄での *GLT-1* mRNA 発現の変化を定量PCRを用いて調べた。次にアストロサイト初代培養をノルエピネフリンで刺激し、*GLT-1* mRNA の変化を定量した。また、RNB細胞を用いてノルエピネフリン及び他の α -アドレナリン受容体アゴニストで刺激した。

SNI ラットで脊髄の *GLT-1* は両側性に減少した。アストロサイト初代培養と RNB 細胞では、ノルエピネフリン及びフェニレフリンにより濃度依存性に *GLT-1* の発現が低下した。更に、ノルエピネフリンの効果は $\alpha 1$ -アドレナリン受容体拮抗薬で拮抗された。

ノルエピネフリンは、アストロサイトの *GLT-1* mRNA 発現を $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を介して抑制する。我々の結果は、慢性疼痛モデルでの *GLT-1* の発現低下に関する機序に新しい知見を与えるものである。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

神経障害性疼痛では、脊髄でのグルタミン酸トランスポーター(GLT-1)の発現低下によるグルタミン酸興奮毒性の関与、ならびにノルエピネフリン系下行性疼痛抑制系による疼痛減弱がいわれている。一方、GLT-1はアストロサイトに発現しており、グルタミン酸濃度調節に関わっている。

本研究では、ラット spared nerve injury (SNI)神経障害性疼痛モデルおよび培養アストロサイトを用いて、ノルエピネフリンによる GLT-1 の発現への影響について検討し、SNI モデルでは両側脊髄後角において GLT-1 mRNA が減少し、培養アストロサイトでの GLT-1 発現がノルエピネフリンにより $\alpha 1$ 受容体を介して抑制されることを見出した。

委員からは、サンプル数、統計解析手法、測定方法について今後検討する必要がある、 $\alpha 2$ 受容体の関与の可能性についての検討も含め今後の研究に期待するとのコメントがあった。

本研究は、アストロサイトの GLT-1 が慢性疼痛の治療ターゲットになる可能性を示すものとして、臨床的に意義深く価値のある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。